

Følgerebrev:

Tittel: "Hva karakteriserer pasienter med type 1- diabetes og høy HbA_{1c}?"

Sjanger: Systematisk oversiktsartikkel

Benedikte Wendt Ræder

l.b.w.rader@studmed.uio.no

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

PB 1078 Blindern

Tore Julsrud Berg

Endokrinologisk avd. Oslo Universitetssykehus, Aker og Fakultetsvidisjon Aker, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, PB 1078 Blindern

t.j.berg@medisin.uio.no

Kontaktperson:

Medisinstudent Benedikte Wendt Ræder

l.b.w.rader@medisin.uio.no

Tlf: 988 57 992

Nøkkelord: diabetes, HbA_{1c}, insulin, psykiatri, slanking, behandling

Spesialiteter: Allmennmedisin, indremedisin, endokrinologi, psykiatri

Telling:

Ord i sammendraget: 206

Ord i teksten 2508 (inkl. sammendrag)

Antall referanser: 34

Tekstbokser: 2 stk

Hovedbudskap:

Høy HbA_{1c} hos pasienter med type 1- diabetes er assosiert med dårlig tilpasset insulinregime, seponering av insulin, slanking, lang sykdomsvarighet, lite egenmåling av blodglukose, røyking og høyt eller intet alkoholforbruk. Effektive tiltak er; individualisering av insulinbehandling, blodsukkermålinger og læring av mestringsstrategier.

Title: What are the characteristics of patients with type 1 diabetes and elevated HbA_{1c}?

Abstract:

Background: Glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}, is an objective measure of blood sugar control in patients with type 1- diabetes. Elevated values are associated with increased incidence of late vascular complications. By studying adult patients with HbA_{1c} values above 9%, aspects associated with poor control of type 1- diabetes may be identified and potential aspects for improvements may be suggested.

Materials and methods: The paper is based on systematic literature search in the Cochrane and PubMed databases and review of relevant published papers. An interview with three Norwegian experts in the clinical field of type 1- diabetes was undertaken to put the information from literature into a relevant perspective.

Results: 87 papers were collected from the literature review, 34 of these were relevant for our survey. Causes that were associated with poor control of type 1- diabetes and high levels of HbA_{1c} were: Poorly designed regime of insulin administration, stop in insulin use, weight loss attempts, long duration of diabetes illness, low number of glucose self tests, smoking, abuse of alcohol and extensive use of alcohol. No correlation was found with socio-economic status, fear of hypoglycemia or concomitant psychiatric disorder. The interviews confirmed these results and focused on individual and continued expert follow up of these patients.

Interpretation: Patients with elevated HbA_{1c} represent a heterogenous group calling for individual analyses of causative aspects and continuous, individually tailored follow-up by competent professionals

Hva karakteriserer pasienter med type 1- diabetes og høy HbA_{1c}?

Sammendrag

Bakgrunn: Glykosylert hemoglobin, HbA_{1c}, er et objektivt mål på blodsukkerkontroll av type 1-diabetes. Høye verdier er assosiert med økt forekomst av vaskulære komplikasjoner. Ved å studere voksne pasienter med HbA_{1c} verdier over 9 %, kan man identifisere faktorer som er assosiert med dårlig kontroll av type 1- diabetes og anviser mulige tiltak.

Materiale og metode: Artikkelen bygger på systematisk litteratursøk i PubMed- og Cochranedatabasene og gjennomgang av internasjonalt publiserte artikler om emnet, supplert med intervju av tre norske fagpersoner med bred og relevant klinisk erfaring.

Resultater: Av 87 artikler ble 34 vurdert som relevante for problemstillingen. Følgende årsaker ble identifisert som assosiert med utilfredsstillende diabeteskontroll og høye HbA_{1c}- verdier over tid: dårlig tilpasset insulinregime, seponering av insulin, slanking, lang sykdomsvarighet, lavt antall hjemmemålinger av blodglukose, røyking og høyt eller intet alkoholforbruk. Man fant ingen sikker sammenheng med sosioøkonomisk status, frykt for hypoglykemi eller samtidig psykiatrisk lidelse. Ut fra litteratur og fagpersoners vurdering synes viktige tiltak for å forbedre blodsukkerkontroll å være: individuelt tilpasset insulinregime, hyppige blodsukkermålinger, kontinuerlig og individuell oppfølging med opplæring om sykdom og behandling, samt læring av mestringsstrategier.

Fortolkning: Pasienter med høy HbA_{1c} er en heterogen gruppe som krever individuell analyse av aktuelle årsaksfaktorer, samt kontinuerlig og individtilpasset oppfølging av kompetent fagpersonell.

Prognosen til pasienter med type 1- diabetes i Norge er nå svært god. Selv etter 25 års sykdomsvarighet er det nå bare 10 % som utvikler proliferativ retinopati og 8 % proteinuri (1). DCCT- studien viste at risikoen for å utvikle vaskulære senkomplikasjoner øker eksponentielt med økende HbA_{1c}.

Behandlingsmålet i dag er satt til HbA_{1c} på 7.0 % eller lavere. På tross av at risikoen øker gradvis tolker man klinisk en HbA_{1c} verdi på over 9 % som tegn på svært utilfredsstillende blodglukosekontroll (2).

Pasienter med en HbA_{1c} over 9,0 % utgjør en høyrisiko- og høykostnadsgruppe. De fortjener derfor spesiell oppmerksomhet og muligens et eget behandlingsopplegg.

Tall fra Sverige fra 2004 viser at 18 % av voksne med type 1- diabetes har en HbA_{1c} større enn 9,0 % (3). Tall fra det norske barnediabetesregisteret fra 2008 viser at 35 % av norske barn hadde en HbA_{1c} > 9,0 % (4).

I denne litteraturstudien har vi sett på faktorer som er assosiert med høy HbA_{1c} som tegn på dårlig diabeteskontroll, og videre søkt etter dokumentasjon på tiltak som synes å hjelpe for å bedre kontrollen.

Materiale og metode:

Vi gjorde et systematisk litteratursøk i PubMed databasen og *The Cochrane library* med søkeordene: "HbA_{1c}" og "type 1- diabetes" i kombinasjon med enten: "age, drugs, insulin omission, treatment, empowerment, social status, psychosocial, eating disorders eller hypoglycemia". Tidsavgrensningen på søket var siste 20 år. Alle artiklene var engelskspråklige. Målet med litteraturstudien var å gjennomgå assosiasjoner og mulige årsaker til dårlig blodsukkerkontroll, definert som HbA_{1c} over 9,0 %, samt å se på effekt av tiltak for denne pasientgruppen. Vi har lagt vekt på europeiske- og spesielt nordiske studier, da de er mest representative for forholdene i Norge. Artiklene som er tatt med har blitt vurdert og diskutert av begge forfattere. Kun statistisk signifikante funn er tatt med i artikkelen, dersom ikke annet er spesifisert.

Etter en sortering på bakgrunn av tittel fant vi 87 artikler som omhandlet tema. 53 ble utelatt for videre analyse fordi de ikke omhandlet årsaksfaktorer eller tiltak knyttet til vår problemstilling, eventuelt at bedre metoder var brukt til å belyse samme tema i andre studier. Av de 34 gjenværende artiklene, var 6 nordiske, 15 prospektive, 14 omhandlet flere enn 500 pasienter, 3 var meta-analyser.

For å supplere disse dataene utførte vi også et skriftlig intervju, der vi spurte tre personer med stor erfaring innen fagfeltet om hva de mener er viktigste årsaker til HbA_{1c} > 9,0 %, samt forslag til bedre behandling. Vi spurte en diabetessykepleier, en endokrinolog og en klinisk psykolog. Alle tre med langvarig klinisk erfaring innenfor fagområdet. Dette for å få et klinisk rettet blikk på hvordan situasjonen oppfattes i Norge.

Resultater:

Psykososiale forhold:

Flere studier har belyst temaet og viser at pasienter med type 1- diabetes har en signifikant økt risiko for samtidig psykiatrisk sykdom (5). I midlertidig så synes ikke pasienter med psykiatrisk komorbiditet å være overrepresentert i gruppen med høy HbA_{1c}.

I en norsk studie med 60869 uselekterte personer, undersøkte man assosiasjonen mellom hyperglykemi og depresjon. Man fant en økt prevalens av depresjon blant 223 pasienter med type 1- diabetes (15 mot 11

% i kontrollgruppen). Depresjon var hyppigere hos gruppen med type 1- diabetes, men imidlertid ikke forbundet med en høyere HbA_{1c} (6).

HbA_{1c} kan knyttes opp til mestring og mestringsstrategier. I en studie blant 116 ungdommer med type 1- diabetes (13-18 år) fant Graue og medarbeidere at en høy grad av mental og følelsesmessig frikobling generelt, samt aggressiv mestringsatferd var assosiert med høyere HbA_{1c}. Hele den undersøkte pasientgruppen hadde en HbA_{1c} på i gjennomsnitt $9,4 \% \pm 1,6 \%$ (7).

Spiseforstyrrelser og insulinseponering:

Hvorvidt spiseforstyrrelser er mer vanlig blant kvinner med type 1- diabetes sammenliknet med friske kvinner har vi ikke klart å fastslå. De forskjellige studiene bruker ulike parametere og størrelse på studiepopulasjonen, så noe absolutt prevalenstall er vanskelig å bestemme (8). Det man kan trekke ut av studiene er at de som seponerer insulin har signifikant høyere HbA_{1c} (9-11). I en studie fra Boston ble 234 kvinner undersøkt i en 11-åring longitudinell studie. Tretti prosent rapporterte insulinseponering ved studiestart. Disse hadde ved studiestart en HbA_{1c} på 9,6 %, (mot 8,3 % i gruppen som ikke rapporterte selvseponering). Andelen med insulinseponering hadde en Odds ratio for mortalitet på 3 sammenliknet de som ikke rapporterte insulinseponering gjennom studieperioden (11).

En britisk tverrsnittsstudie undersøkte spiseforstyrrelser hos kvinner med type 1- diabetes. 87 personer ble intervjuet ved baseline (alder 11-25 år), 63 personer ble reintervjuet etter 8-12 år (alder 20-38 år). Syv pasienter hadde klinisk spiseforstyrrelse ved første intervju. Disse hadde ved første intervju en høyere HbA_{1c} enn resten av gruppen (11,9 vs 9,4 %). Trettiseks prosent rapporterte ved andre intervju at de hadde seponert insulin selv for å kontrollere vekten. En konklusjon som ble trukket ut av materialet var at klinisk forløp blant unge kvinner med type 1- diabetes synes dårlig. Det var også en sterk assosiasjon mellom spiseforstyrrelser, insulinseponering, høy HbA_{1c} og utvikling av mikrovaskulære komplikasjoner (9).

I en annen britisk studie fra 1999 fant man ingen signifikant forskjell i HbA_{1c} ved spiseforstyrrelse, men en ikke-signifikant økning av HbA_{1c} ved rapportert insulinseponering (10,3 % vs 9,5 % ved baseline). I denne studien var imidlertid hele studiepopulasjonen dårlig regulert i utgangspunktet, dvs HbA_{1c} > 9,0 % (12).

I det svenske nasjonale diabetesregisteret fant man at lav BMI ved diagnosetidspunkt var en prediktor for lavere HbA_{1c} over tid. Dersom man isolerte gruppen med HbA_{1c} > 8,0 % fant man at vekttap *etter* stilt type 1- diabetes diagnose var assosiert med forverring av metabolsk kontroll over en 7-års periode (3).

Hos menn er det ikke funnet noen assosiasjon mellom diabetes og spiseforstyrrelser (13), men de fleste studiene av diabetes og spiseforstyrrelser eller insulinseponering, er utført på kvinner.

Narkotika, alkohol og røykevaner:

De umiddelbare problemene ved misbruk av narkotiske midler er knyttet til at man risikerer å miste kontrollen over egenbehandlingen, noe som igjen øker risikoen for ketoacidose (14,15). En velkjent effekt ved cannabisbruk er overspising (15,16), som kan gi hyperglykemi dersom man ikke tar tilleggsinsulin. Hvorvidt stoffmisbruk øker HbA_{1c} verdiene kan vi ikke uttale oss om, siden vi ikke har funnet litteratur som belyser dette.

I den europeiske tverrsnittsstudien "EURODIAB" fant man at alkoholkonsumet hos pasienter med type 1- diabetes hadde en U-formet kurve i forhold til mikrovaskulære komplikasjoner, der moderat alkoholforbruk syntes å føre til færre komplikasjoner. De som drakk moderat (3-5 enheter per uke) hadde lavere risiko for mikrovaskulære komplikasjoner, og hadde 40 % mindre risiko for kardiovaskulær sykdom sammenliknet med totalavholdende. Økende alkoholkonsum inntil et visst omfang ga signifikant noe lavere HbA_{1c} uten økning i tilfeller av ketoacidose eller hypoglykemi. De med et høyt alkoholforbruk (> 16 enheter per uke) hadde høyere risiko for komplikasjoner sammenliknet med gruppen som drakk moderat. (17).

Tall fra det svenske nasjonale diabetesregisteret viser at røyking er assosiert med høyere HbA_{1c} og mikroalbuminuri, også når materialet korrigeres for alder, kjønn, sykdomsvarighet og blodtrykk. (18).

Sosioøkonomisk status:

Flere studier undersøker betydningen av sosioøkonomisk status og HbA_{1c}. I en tysk studie der 684 pasienter deltok fant man at på tross av lik tilgang til helsetjenester hadde de med lavest sosioøkonomisk målt status, signifikant høyere HbA_{1c} 8,4 % mot 7.6 % (19). En irsk studie med 201 pasienter fant derimot ingen assosiasjon (20). Her er dataene altså ikke entydige.

Frykt for hypoglykemi:

Frykt for hypoglykemi er ikke assosiert med dårligere metabolsk kontroll hos ungdom med type 1- diabetes (21). Foreldres frykt for hypoglykemi kan i midlertidig være en barriere mot å oppnå lave og ønskede HbA_{1c}- verdier (22). Et klinisk inntrykk er at samlivspartners frykt for hypoglykemi også kan ha samme effekt. Holdepunkter for om dette stemmer klarte vi ikke å finne i litteraturstudien.

Varighet av diabetes:

Tall fra det svenske diabetesregisteret viser at sykdomsvarighet er positivt korrelert med høyere HbA_{1c} (3).

Kan vi forutse hvem det går dårlig med?

Tall fra en prospektiv studie i Edinburg viser at HbA_{1c} ved diagnosetidspunkt ikke korrelerer med HbA_{1c} etter 4 og 12 måneder. HbA_{1c} målt ved 4- og 12 måneder var individuelt sett stabilt (23).

Singh og medarbeidere undersøkte 130 pasienter med type 1- og type 2- diabetes med gjennomsnittlig HbA_{1c} over 10,0 %. Seksten prosent av studiepopulasjonen hadde type 1- diabetes. De fant at pasienter som var nydiagnostiserte, hadde et inadekvat behandlingsregime, hadde forverring av andre medisinske problemer, personlige påkjenninger eller glemte kontrolltimer klarte å senke sin HbA_{1c} signifikant. Pasienter med lavt stemningsleie, høyt alkoholkonsum, inadekvat blodglukosemåling, stillesittende livsstil og motforestillinger mot behandling klarte derimot ikke å bedre sin HbA_{1c}. (24).

Tiltak:

Bott og medarbeidere fant at blant 697 personer med diabetes påvirket røyking, alder ved sykdomsdebut, antall hjemmemåling av blodsukker, sosioøkonomisk status, kunnskap om diabetes, mestringsstrategier og kjønn HbA_{1c} (25). Årsaken til HbA_{1c} over 9,0 % er altså sammensatt og det er foreløpig ikke funnet noe enkelt tiltak som har vist seg effektivt for alle.

I en metaanalyse som inkluderte 22 studier der bruk av insulinpumpe versus multiinjeksjonsregime ble sammenliknet, fant man en differanse på 0,4 % i HbA_{1c} i favør insulinpumpe (26). En optimalisering og individualisering av behandlingen, med insulinpumpe, ansees derfor som fordelaktig. I en annen metaanalyse ble hurtigvirkende insulin og langtidsvirkende insulinanaloger sammenliknet. Man fant en signifikant gjennomsnittsforskjell på 0,08 i HbA_{1c}, i favør langtidsvirkende insulinanaloger. Dette var så lite at det ikke ble ansett som klinisk relevant (27).

Økt frekvens av blodglukosemåling hjemme for den enkelte har vist positiv effekt på HbA_{1c}, og pasienten bør opplyses om og motiveres for dette. I en tysk studie der 19491 pasienter var inkludert, fant de en HbA_{1c} nedgang med 0,26 % for hver ekstra daglig blodglukosemåling (28).

I en studie der 322 voksne og barn ble inkludert fant man at kontinuerlig blodglukosemåling kan bidra til bedret glykemisk kontroll hos voksne med type 1- diabetes. I pasientgruppen over 25 år førte kontinuerlig

blodglukosemåling til en nedgang i HbA_{1c} med 0,53 %. Man så ikke noen slik signifikant nedgang hos pasienter < 25 år (29).

Opplæring i egen sykdom:

I en studie fra Thailand var gjennomsnitt HbA_{1c} 9,0 % før pasientene ble sendt på 5-dagers diabetesleir. Leiroppholdet hadde god umiddelbar effekt, HbA_{1c} var lavere etter 3 md, men etter 6 md lå verdien igjen på samme nivå som før leiren (30). Pasientgruppen var i alderen 10-48 år og HbA_{1c} varierte fra <8 % til >10 %. Man kan trekke ut av studien at denne typen opplæring har en effekt, men ofte forbigående. Det bør kanskje være et kontinuerlig program for å ha vedvarende effekt.

En pilotstudie fra Nederland undersøkte effekten av kognitiv atferdsterapi. Studien inkluderte 24 pasienter med gjennomsnittlig HbA_{1c} på 9,3 %. Pasientene gjennomgikk kognitiv atferdsterapi i 4 uker, for så å måle HbA_{1c} etter 3 og 6 md. HbA_{1c} gikk ned til 8,7 % etter 3 md, og dette holdt seg stabilt etter 6 mnd (31). Selv om testgruppen var liten viser det at pasientgruppen med HbA_{1c} > 9,0 % kan ha effekt av atferdsterapi.

Flere studier er gjort på pasienter med type 1- diabetes og stressmestring. En studie fra Sverige viste at 14 ukers kurs i stressmestring ikke gav noen bedring i HbA_{1c} (32).

I en britisk studie studerte man kunnskap og holdninger i forhold til mestring og HbA_{1c}. 60 pasienter med type 1- diabetes ble undersøkt. Man fant en lineær korrelasjon mellom mestringsrelatert kunnskap, holdninger til egen sykdom og lav HbA_{1c}. Kunnskap om insulin, fotsårbehandling og glukosemåling var derimot ikke assosiert med lav HbA_{1c} (33).

I en randomisert kontrollert italiensk studie så man på effekt av gruppeterapi i forhold til enesamtale, 31 pasienter deltok i hver gruppe. Etter tre år hadde HbA_{1c} sunket ikke – signifikant i begge gruppene, men det var ingen forskjell i effekt mellom gruppene (34).

Diskusjon:

Artiklene vi har tatt for oss i denne oversiktsartikkelen har en del svakheter i forhold til metodikk og størrelse på studiepopulasjon. Flere av artiklene nevner for eksempel ikke HbA_{1c} når de viser til dårlig metabolsk kontroll. For å få en oversikt over de faktiske norske forhold, samt kliniske inntrykk, henvendte vi oss derfor med spørsmål til fagpersoner. Vi mener det er behov for større norske studier for å belyset emnet ytterligere.

Fagpersonells kliniske inntrykk:

Av de tre spurte mente alle at frykt for hypoglykemi, mangelfull opplæring og dårlig kunnskap om sykdommen ga en høyere HbA_{1c}. De tre la også vekt på psykososiale forhold hos pasienten som en viktig faktor; det å unngå stigmatisering, et ønske om å ikke være i ”jeg er syk rollen”, samt velge lettvinde, mindre gunstige løsninger med insulin. To trakk fram spiseforstyrrelser og insulinseponering som viktige faktorer.

Fagpersonellet fikk også spørsmål om hvordan man kan bedre behandlingen av pasienter med type 1-diabetes. Her ble individuell tilrettelagt oppfølging lagt vekt på. Pasienten bør helst møte samme person ved hver konsultasjon, og dette bør være en som er kvalifisert for behandlingen av pasienter med type 1-diabetes. Gruppeterapi og kontinuerlig opplæring der man deler erfaringer med andre i samme situasjon, ble også sett på som viktig. Samtidig kan nyere teknologi, slik som insulinpumpebehandling, benyttes hos flere.

Konklusjon:

Det er mange årsaker til at pasienter har utilfredsstillende HbA_{1c} over tid. Seponering av insulin, slanking, røyking, lang sykdomsvarighet, lavt antall hjemmemålinger av blodglukose og dårlig tilpasset insulinregime synes å være assosiert med metabolsk kontroll i større materialer. Imidlertid er pasienter med HbA_{1c} > 9,0 % en heterogen gruppe som krever et individuelt tilrettelagt behandlingsprogram.

Det er viktig for behandler å avdekke eventuelle spiseforstyrrelser, insulinseponering og vekttap. Unge kvinner er i en risikogruppe og kan ha en fordel av å følges tettere enn hva tilfellet er i Norge i dag.

En optimalisering av insulinbehandlingen og motivasjon for hyppige blodglukosemålinger kan føre til en lavere HbA_{1c}.

Kunnskap om egen sykdom er viktig, gjerne supplert med strukturert opplæring i mestringsstrategier.

Bruk av kognitiv atferdsterapi kan også ha en gunstig effekt. Det er behov for større studier som omhandler emnet for å se hvilke tiltak som er målbart effektive i behandlingen av pasienter med HbA_{1c} > 9,0 %.

Faktaboks I:

Type 1- diabetes er klassifisert som en autoimmunsykdom med destruksjon av betacellene i bukspyttkjertelen, med utvikling av absolutt insulinmangel som resultat.

Faktaboks II:

HbA_{1c} er Hemoglobin A med glukose stabilt bundet til en del av proteinet. Prosentandel glykosylert hemoglobin er avhengig av glukosekonsentrasjonen i blodet og erytrocyttenes levetid, og reflekterer de siste 12 ukers blodglukose, med mest vekt på de siste 4 ukene.

References

1. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49:298-305.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13,612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care* 2007;30:496-502.
4. Torild Skrivarhaug. Barnediabetes, årsrapport 2007. www.barnediabetes.no . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
5. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78.
6. Engum A, Mykletun A, Midthjell K, et al. Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1904-9.
7. Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, et al. The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control. *Diabetes Care* 2004;27:1313-7.
8. Hoffman RP. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes. A closer look at a complicated condition. *Postgrad Med* 2001;109:67-4.
9. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:84-8.
10. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, et al. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003;26:1052-7.
11. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, et al. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:415-9.
12. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, et al. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1956-60.

13. Fairburn CG, Peveler RC, Davies B, et al. Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes mellitus: a controlled study. *BMJ* 1991;303:17-20.
14. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract* 2007;13:22-9.
15. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Managing young people with Type 1 diabetes in a 'rave' new world: metabolic complications of substance abuse in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009;26:328-33.
16. Ng RS, Darko DA, Hillson RM. Street drug use among young patients with Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2004;21:295-6.
17. Beulens JW, Kruidhof JS, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of microvascular complications in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2008;51:1631-8.
18. Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Cederholm J. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab* 2004;30:261-8.
19. Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Social status and the quality of care for adult people with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus--a population-based study. *Diabetologia* 1998;41:1139-50.
20. O'Connor R, Houghton F, Saunders J, Dobbs F. Diabetes mellitus in Irish general practice: level of care as reflected by HbA1c values. *Eur J Gen Pract* 2006;12:58-65.
21. Gonder-Frederick LA, Fisher CD, Ritterband LM, et al. Predictors of fear of hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Pediatr Diabetes* 2006;7:215-22.
22. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes* 2007;8:362-8.
23. Taylor MD, Frier BM, Gold AE, Deary IJ. Psychosocial factors and diabetes-related outcomes following diagnosis of Type 1 diabetes in adults: the Edinburgh Prospective Diabetes Study. *Diabet Med* 2003;20:135-46.
24. Singh R, Press M. Can we predict future improvement in glycaemic control? *Diabet Med* 2008;25:170-3.
25. Bott U, Jorgens V, Grusser M, et al. Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med* 1994;11:362-71.
26. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-51.

27. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006297.
28. Schutt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:384-8.
29. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes
1. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
30. Santiprabhob J, Likitmaskul S, Kiattisakthavee P, et al. Glycemic control and the psychosocial benefits gained by patients with type 1 diabetes mellitus attending the diabetes camp. *Patient Educ Couns* 2008;73:60-6.
31. Snoek FJ, van der Ven NC, Lubach CH, et al. Effects of cognitive behavioural group training (CBGT) in adult patients with poorly controlled insulin-dependent (type 1) diabetes: a pilot study. *Patient Educ Couns* 2001;45:143-8.
32. Stenstrom U, Goth A, Carlsson C, Andersson PO. Stress management training as related to glycemic control and mood in adults with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:147-52.
33. Lockington TJ, Powles S, Meadows KA, Wise PH. Attitudes, knowledge and blood glucose control. *Diabet Med* 1989;6:309-13.
34. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 3-year prospective randomized controlled clinical trial of group care in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:293-301.